

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 403/10, A61K 31/415</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/67236</b>
			(43) Date de publication internationale: 29 décembre 1999 (29.12.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01372		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Date de dépôt international: 10 juin 1999 (10.06.99)		<b>Publiée</b> Avec rapport de recherche internationale.	
(30) Données relatives à la priorité: 98/08037 24 juin 1998 (24.06.98) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FRANC, Bruno [FR/FR]; 6, rue de l'Oratoire, F-30650 Saze (FR). HOFF, Christian [FR/FR]; Mazet de l'Escoraille, F-30126 Saint Laurent des Arbres (FR). KIANG, Sam [US/US]; 16 Highland Avenue, Madison, NJ 07940 (US). LINDRUD, Mark, D. [US/US]; 25 Ridgedale Avenue, Madison, NJ 07940 (US). MONNIER, Olivier [FR/FR]; 20, route de Poussan, F-34560 Villeveyrac (FR). WEI, Chenkou [US/US]; 44 Windsor Drive, Princeton Junction, NJ 08688 (US).			
(74) Représentant commun: SANOFI-SYNTHELABO; Dépt. Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).			
(54) Title: NOVEL FORM OF IRBESARTAN, METHODS FOR OBTAINING SAID FORM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME			
(54) Titre: NOUVELLE FORME DE L'IRBESARTAN, PROCÉDES POUR OBTENIR LADITE FORME ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns irbesartan form A having a modified crystalline habit such that length/width ratio ranges between 1:1 and 10:1, preferably between 1:1 and 5:1 and a method for preparing said crystalline habit. The method is characterised in that it consists in either subjecting a crystalline suspension of irbesartan form A having acicular habit to at least a temperature oscillating step, or in subjecting a crystalline suspension of irbesartan form A having acicular habit to a mechanical shearing. The invention also concerns a pharmaceutical composition containing said irbesartan crystalline habit.</p>			
(57) Abrégé			
<p>Irbesartan forme A ayant un habitus cristallin modifié de sorte que le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux soit compris entre 1:1 et 10:1, préférentiellement entre 1:1 et 5:1 et un procédé pour la préparation de cet habitus cristallin caractérisé en ce que, soit on soumet une suspension cristalline d'irbesartan forme A d'habitus aiguille à au moins un épisode d'oscillation de température, soit on soumet une suspension cristalline d'irbesartan forme A d'habitus aiguille à un cisaillement mécanique. Composition pharmaceutique contenant ledit habitus cristallin de l'irbesartan.</p>			

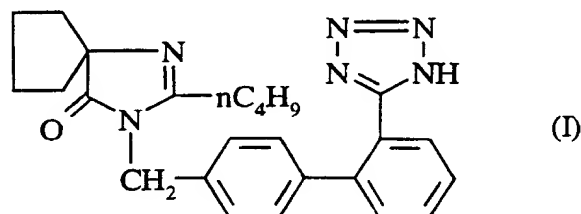
### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

"Nouvelle forme de l'irbesartan, procédés pour obtenir ladite forme  
et compositions pharmaceutiques en contenant"

La présente invention a pour objet un nouvel habitus cristallin du 2-n-butyl-4-spirocyclopentane-1-[(2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-2-imidazolin-5-one  
de formule :



Ce composé et son mode de préparation ont été décrits pour la première fois dans le brevet européen EP 454 511. Le composé de formule (I) est un antagoniste de l'angiotensine II utile dans le traitement des maladies cardiovasculaires comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque l'arythmie cardiaque, dans le traitement des maladies du système nerveux central, dans le traitement du glaucome, de la rétinopathie diabétique et dans le traitement de l'insuffisance rénale et la néphropathie diabétique.

La dénomination commune du composé de formule (I) est irbesartan et le terme irbesartan est utilisé dans cette description et dans les revendications pour se référer au composés de formule (I).

La demande de brevet européenne EP 708 103 décrit l'existence de 2 formes cristallines pour l'irbesartan :

- l'une appelée forme A est celle obtenue par cristallisation dans un solvant contenant moins d'environ 10 % en volume d'eau,
- l'autre appelée forme B est obtenue par cristallisation dans un solvant miscible à l'eau contenant plus d'environ 10 % d'eau.

Chacune de ces deux formes est caractérisée par un profil de diffraction des rayons X particulier.

On décrit dans la demande de brevet EP 708 103 que la forme B est une forme tautomérique.

Il est indiqué dans la demande de brevet EP 708 103 que l'irbesartan dans la forme A se présente sous forme d'aiguilles stables, non hygroscopiques et présentant une électrostaticité élevée. Dans la suite de la présente description on désigne par le terme "habitus aiguille" cet habitus cristallin de l'irbesartan forme A.

On a également constaté que ces cristaux d'habitus aiguille sont difficiles à filtrer et à sécher et qu'ils présentent une mauvaise coulabilité.

On a maintenant trouvé un nouvel habitus cristallin de la forme A, caractérisé en ce que le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux est compris entre 1:1 et 10:1, de préférence entre 1:1 et 5:1. Ce nouvel habitus cristallin de la forme A de l'irbesartan sera qualifié par le terme "habitus brique" de l'irbesartan dans la

La présente invention a également pour objet les procédés permettant d'obtenir les cristaux d'irbesartan de forme A présentant le nouvel habitus cristallin selon lequel le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux est compris entre 1:1 et 10:1, de préférence entre 1:1 et 5:1.

Plus ce rapport est élevé, plus les aiguilles sont longues par rapport à leur largeur, ainsi une amélioration de ce rapport signifie une diminution dudit rapport. Il est préférable que ce rapport diminue de telle sorte qu'il soit compris entre 1:1 et 10:1, préférentiellement entre 1:1 et 5:1.

L'amélioration de ce rapport signifie que les cristaux ont moins tendance à se casser ou à s'agglomérer quand ils sont humides, qu'ils peuvent être filtrés et séchés plus vite, qu'ils sont plus facilement manipulables quand ils sont secs.

Les procédés selon l'invention n'ont pas d'effet sur le polymorphisme.

Les cristaux d'irbesartan dans l'habitus brique présentent les caractéristiques physico-chimiques décrites ci-après.

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angle de diffraction) a été établi avec un diffractomètre Siemens D 500 TT, les raies significatives sont consignées dans la Tableau I ci-après :

Tableau I

d	I/I <sub>0</sub>
11,22	100,00
7,90	12,02
7,52	13,79
7,23	18,60
6,27	20,14
6,09	6,47
5,86	7,42
5,60	98,76
5,41	19,45
5,05	24,67
4,97	20,36
4,91	12,92

4,80	27,33
4,61	15,90
4,49	14,73
4,36	9,86
4,17	62,84
4,07	15,39
3,97	30,34
3,88	14,32
3,83	13,56
3,75	37,28
3,53	26,48
3,46	12,42
3,40	27,88
3,27	11,03
3,18	10,42
3,15	7,28
3,12	6,11
3,05	15,50
3,01	9,49
2,81	7,11
2,78	9,40

Ce profil de diffraction est celui de la forme A de l'irbesartan décrit dans EP 708 103.

5 La chargeabilité de la poudre est mesurée par tribogénération : la poudre est soumise à une forte vibration pendant laquelle elle se charge sur elle-même, elle est ensuite versée dans une cage de Faraday reliée à un électromètre très sensible. La chargeabilité mesurée varie entre 0 et -10 nanocoulomb/g. A titre de comparaison, les cristaux d'irbesartan forme A en aiguilles présentent une chargeabilité, mesurée par le même procédé, comprise entre -30 et -40  
10 nanocoulomb/g.

La densité tassée des cristaux d'irbesartan présentant le nouvel habitus cristallin (180 coups) mesurée sur un appareil Hosokawa est d'environ  $0,5 \text{ kg/m}^3$  alors que celle des cristaux de forme A en aiguilles est d'environ  $0,35 \text{ kg/m}^3$ .

15 L'indice de coulabilité est calculé d'après la méthode de Carr (R. Carr : Chemical Engineering, January 18, 1965, page 163-168) et prend en compte les résultats de quatre valeurs expérimentales : compressibilité, angle de repos, angle

de spatule et cohésion. Cet indice est d'environ 30 pour les cristaux d'habitus brique alors qu'il est d'environ 10 pour les cristaux d'habitus aiguille.

5 On constate que la résistivité, l'énergie minimum d'inflammation, la température minimum d'inflammation, les résultats du test de friction et la gravité de l'explosion, mesurés en sphère de 20 litres, sont proches pour les deux habitus cristallins de la forme A de l'irbesartan.

10 Le fait que les cristaux d'irbesartan d'habitus brique aient une chargeabilité diminuée, c'est à dire une tendance diminuée à stocker les charges électrostatiques, signifie que ces cristaux sont manipulables plus facilement et de façon plus sûre.

L'augmentation de 50 % de la densité tassée et de l'indice de coulabilité de l'habitus brique vis-à-vis de l'habitus aiguille représente une amélioration qui se traduit à la fois au niveau de la maniabilité chimique du produit et de leur utilisation pour la préparation de formes pharmaceutiques.

15 Selon la présente invention, on peut préparer l'irbesartan d'habitus brique en utilisant un procédé caractérisé en ce que l'on soumet une suspension cristalline d'irbesartan forme A d'habitus aiguille à au moins un épisode de sonication et au moins un épisode d'oscillation de température.

20 Ainsi l'épisode de sonication peut être soit suivi, soit précédé par l'épisode d'oscillation de température.

On peut aussi concevoir que l'épisode de sonication soit conduit simultanément à l'épisode d'oscillation de température. Selon l'invention un épisode de sonication peut également être conduit entre 2 phases d'oscillation de température.

25 De plus, les épisodes de sonication et/ou d'oscillation de température peuvent être répétés indépendamment les uns des autres.

Préférentiellement, un épisode de sonication est précédé par un épisode d'oscillation de température et plus particulièrement un épisode de sonication est conduit entre 2 épisodes d'oscillation de température.

30 Le terme "suspension cristalline" utilisé dans la présente description se réfère à une suspension d'irbesartan préparée selon des méthodes connues par l'homme du métier. Par exemple, la suspension cristalline peut être préparée en faisant croître des cristaux d'irbesartan dans un solvant organique par exemple un alcool tel que l'isopropanol, pour préparer une solution sursaturée d'irbesartan et en refroidissant à une température à laquelle la sursaturation est comprise entre 0 % et 50 %. La solution sursaturée est alorsensemencée avec 1 % à 10 % de semences cristallines d'irbesartan d'habitus brique, les semences cristallines provenant d'un lot précédent. Cependant les semences, peuvent également être

35

engendrées en soumettant de façon répétée la suspension cristalline à des épisodes d'oscillation de température et de sonication jusqu'à ce que des cristaux d'habitus brique soient obtenus. La solutionensemencée est alors refroidie à température ambiante pour former la suspension cristalline. Ladite suspension cristalline est alors utilisée selon l'invention.

Selon la présente invention, un épisode de sonication consiste à soumettre la suspension cristalline à une énergie de sonication dont la fréquence est d'environ 16 kHz à 10 MHz. Il semble que l'épisode de sonication limite la croissance selon la longueur des aiguilles en les cassant et modifie le caractère des surfaces cristallines de telles sortes que les zones capables d'accumuler les charges électrostatiques soient diminuées. On peut utiliser des méthodes de sonication soit par lots, soit de façon semi-continue, soit de façon continue.

Pour la sonication par lots, on insère une sonde à ultrasons dans la suspension cristalline placée dans un cristalliseur.

L'épisode de sonication peut aussi être conduit en continu ou en semi-continu en pompant la suspension cristalline d'irbesartan à travers une cellule de sonication avec un débit d'environ 10 litres/min/KW à 20 litres/min/KW ; avec une pression d'environ 0 psig à 100 psig ; avec une énergie d'environ 10 000 joule/litre à 30 000 joule/litre et à une fréquence d'environ 16 kHz à 10 MHz. De préférence, le débit est compris entre 16 litre/min/KW et 18 litre/min/KW ; la pression est comprise entre 0 psig et 20 psig ; l'énergie est comprise entre 16 000 et 25 000 joule/litre et la fréquence est d'environ 20 kHz.

Les paramètres de sonication ci-dessus tels que le débit, la pression et la fréquence varient en fonction du résultat attendu en terme de rapport entre la longueur et la largeur des cristaux préparés.

L'épisode d'oscillation de température comprend une phase de chauffage et une phase de refroidissement. Selon l'invention il comprend au moins une phase de chauffage et au moins une phase de refroidissement dans n'importe quel ordre. Il est préférable qu'une phase de chauffage soit associée à une phase de refroidissement et même que ladite phase de chauffage précède ladite phase de refroidissement. Il est probable que l'oscillation de température contribue au contrôle de la bonne distribution de la taille des particules ; en particulier il tend à dissoudre les particules les plus fines, et à faire de la croissance sur les plus grosses particules.

L'oscillation de température est conduite en chauffant et en refroidissant une suspension cristalline à des températures préétablies. La phase de chauffage est menée en chauffant jusqu'à environ 20°C à 100°C. De façon préférentielle, la phase de chauffage est menée à une température telle qu'environ 15 % à 25 % soit

5 dissous en 60 minutes, plus particulièrement environ 20 % des cristaux dissous en 60 minutes. La phase de refroidissement de l'épisode d'oscillation de température est généralement conduite entre 100°C et -20°C. Préférentiellement, la phase de refroidissement est conduite à une température comprise entre -5°C et 20°C pendant environ 0 à 60 minutes ; plus particulièrement entre 0 et 5°C pendant environ 0 à 60 minutes.

10 Il faut noter que la température choisie pour la phase de refroidissement de l'épisode d'oscillation de température est inférieure à la température choisie pour la phase de chauffage correspondante. Les phases de chauffage et de refroidissement peuvent être répétées indépendamment, autant de fois que nécessaire et les paramètres spécifiques peuvent être modifiés pour obtenir le produit souhaité.

15 Par exemple, on peut allonger la phase de chauffage et raccourcir la phase de refroidissement pour générer des cristaux plus petits ou bien on peut raccourcir la phase de chauffage et allonger la phase de refroidissement pour générer des cristaux plus larges. Le nombre de phases de chauffage et de refroidissement dépend également du résultat souhaité. D'une façon générale, si le nombre de phases de chauffage et de refroidissement augmente, l'aspect des cristaux s'améliore et le rapport entre la longueur et la largeur tend vers 1:1.

20 Le contrôle des paramètres de sonication et d'oscillation de température permet de contrôler la distribution de la taille des particules et le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux finaux.

25 Le procédé décrit ci-dessus pour modifier l'habitus cristallin de l'irbesartan utilisant la sonication présente des difficultés de mise en oeuvre sur le plan industriel. En effet, l'émetteur d'ultrasons a une efficacité qui diminue au delà de quelques centimètres dudit émetteur ; de plus, lorsque l'on travaille en continu, cette efficacité diminue si l'on augmente la vitesse de passage de la suspension cristalline traitée.

30 Aussi, pour traiter de grands volumes, le temps d'application est très long. Par ailleurs, les ultrasons à forte puissance provoquent une usure prématurée des métaux et des soudures des appareils utilisés.

35 Un autre procédé pour modifier l'habitus cristallin de l'irbesartan forme A utilise le broyage en voie humide, c'est à dire le cisaillement mécanique des cristaux d'habitus aiguille pour les transformer en cristaux d'habitus brique. Ce procédé présente l'avantage d'être facilement applicable au traitement de quantités industrielles de produit.



Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention est relative à un procédé de préparation de l'irbesartan d'habitus brique caractérisé en ce qu'il contient les étapes consistant à :

- 5 a) préparer une solution d'irbesartan forme A dans un alcool, dans des conditions de concentration et de température permettant la solubilité totale de l'irbesartan ;
- b) refroidir ladite solution à une température choisie en fonction de la concentration de la solution de telle sorte que la solution soit dans la zone métastable ;
- 10 c) ensemercer par des cristaux d'irbesartan d'habitus brique ;
- d) refroidir la solution d'irbesartan à une température comprise environ entre 20°C et 5°C ;
- e) soumettre la suspension cristalline ainsi formée à un cisaillement mécanique par une machine à cisailer ;
- 15 f) réchauffer la suspension cristalline à une température comprise environ entre 40°C et 60°C pour dissoudre les fines particules ;
- g) refroidir la suspension cristalline à une température comprise environ entre 20°C et 5°C ;
- h) filtrer les cristaux d'habitus brique ainsi formés.

20 Selon la présente invention, on utilise une solution d'irbesartan dans l'alcool, par exemple l'éthanol ou, de préférence, l'isopropanol.

La figure 1 indique, pour une solution d'irbesartan forme A dans l'isopropanol, les conditions de solubilité totale, en fonction de la concentration en g/litre et de la température en °C. Elle indique également les limites de la zone métastable pour une solution contenant 25 g/litre à 70 g/litre d'irbesartan.

25 Ainsi pour une solution d'irbesartan dans l'isopropanol contenant environ 50 g/litre à 70 g/litre la température d'ensemencement varie de 45°C à 80°C pour que la solution reste dans la zone métastable.

On peut ensemercer la solution d'irbesartan par des cristaux d'irbesartan d'habitus brique à un moment quelconque du refroidissement de la solution, lorsque celle-ci est dans la zone métastable. La température d'ensemencement est comprise entre 25°C et 80°C, selon la concentration de la solution. La proportion de semence cristalline incorporée peut être comprise entre 1 % et 25 %, préférentiellement entre 10 % et 20 %. Après l'ensemencement, on peut maintenir la température constante pendant une durée comprise entre quelques minutes et 2 heures, préférentiellement pendant une demie-heure à une heure.

Aux étapes b) et d) on procède avantageusement au refroidissement selon une vitesse de refroidissement régulière d'environ 5°C à 20°C par heure, préférentiellement voisine de 10°C par heure.

5 A l'étape e) le cisaillement mécanique est effectué préférentiellement avec une machine ayant une vitesse de rotation d'environ 10 000 à 15 000 tours/minute.

Des machines possédant de telles caractéristiques sont par exemple du type Turrax<sup>®</sup>, vendues par IKA-Werke (Allemagne). Certaines de ces machines sont adaptées au traitement de quantités industrielles allant jusqu'à permettre un débit de 100 m<sup>3</sup>/heure. Pour le procédé selon l'invention et à un stade industriel, un  
10 débit compris environ entre 500 litres/heure et 4 m<sup>3</sup>/heure est préféré, dans un réacteur de 2 m<sup>3</sup>.

Le cisaillement mécanique de l'étape e) peut être conduit soit en plaçant la machine à cisailier dans le réacteur contenant la suspension cristalline, soit en faisant passer la suspension cristalline en continu dans la machine à cisailier. Dans  
15 ce cas, le débit de la machine est ajusté en fonction du rapport entre la longueur et la largeur désiré pour les cristaux d'habitus brique formés.

Eventuellement, afin d'améliorer le rendement en cristaux d'habitus brique, on peut répéter les étapes e), f) et g) avant de filtrer les cristaux d'habitus brique formés et de les sécher.

20 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif l'irbesartan d'habitus brique, c'est à dire l'irbesartan forme A, présentant un nouvel habitus cristallin. Ces compositions pharmaceutiques peuvent être préparées selon la description de la demande de brevet EP 747 050.

25 Les formulations préparées avec l'habitus brique peuvent contenir jusqu'à environ 80 % en poids d'irbesartan ou environ 85 % en poids d'irbesartan associé à un diurétique, par exemple l'hydrochlorothiazide. Ces formulations peuvent être préparées industriellement, par exemple sous forme de comprimés ou gélules, selon des procédés connus, par exemple par granulation voie humide, par  
30 granulation voie sèche, par compression directe.

Par compression, on obtient des comprimés uniformes en poids et en contenu qui possèdent des propriétés physiques appropriées à un développement industriel.

#### EXEMPLE 1

A Préparation de l'irbesartan forme A.

35 L'irbesartan est préparé selon le mode opératoire décrit dans le brevet européen EP 454 511.

1) 2-n-butyl-4-spirocyclopentane-2-imidazoline-5-one.

L'ester éthylique de l'acide amino-1-cyclopentane carboxylique est préparé selon Adkins et Billica (J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3121).

Le valérimidate d'éthyle est préparé selon Mac Elvain (J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 1825-1827) puis libéré de son chlorhydrate par action du carbonate de potassium et extraction par le chlorure de méthylène.

L'ester éthylique de l'acide amino-1-cyclopentane carboxylique (1,57 g) et le valérimidate d'éthyle (1,56 g) sont dissous dans 12 ml de xylène contenant 6 gouttes d'acide acétique. Après 6 heures et demi de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est concentré sous vide puis le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique (94/4/2 ; v/v/v). La fraction contenant le produit attendu est évaporée plusieurs fois en présence de xylène puis de benzène pour éliminer l'acide acétique. On obtient 1,91 g de produit sous forme d'une huile épaisse.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :  $1720\text{ cm}^{-1}$  : C = O ;  $1635\text{ cm}^{-1}$  : C = N.

Remarque : le fait de ne pas voir de bande entre  $1500$  et  $1600\text{ cm}^{-1}$  indique que, dans la solution de chloroforme, le produit est une imidazoline-5-one.

Spectre RMN : 0,92 ppm : t : 3H :  $\text{CH}_3$  (nBu) ; 1,35 ppm : sext : 2H :  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  - .

1,50-1,93 ppm : m : 10H :  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$  et cyclopentane ;

2,33 ppm : t : 2H :  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - ; 10,7 ppm : m :  $\text{NH}$ .

Spectre de masse :  $\text{MH}^+$  : 195.

La 2-n-butyl-4-spirocyclopentane-2-imidazoline-5-one préparé à l'étape A, peut également être obtenue selon un autre mode opératoire décrit ci-dessous, en utilisant comme produit de départ la cyclopentanone.

i) 1-aminocyclopentanenitrile.

Cette étape est réalisée selon A. Strecker (Org. Synth., 1955, 3).

Dans un ballon on dissout 1,97 g de cyanure de sodium dans 3,9 ml d'eau et on ajoute une solution contenant 2,33 g de chlorure d'ammonium dans 5,9 ml d'eau

3,5 ml d'ammoniaque à 20 %, enfin on ajoute dans le ballon 3 g de cyclopentanone dans 3,8 ml de méthanol. Après 1 heure et demie sous agitation, on porte à  $60^\circ\text{C}$  pendant 45 minutes puis on arrête le chauffage, maintient l'agitation pendant 45 minutes puis refroidit à  $25^\circ\text{C}$ . On extrait plusieurs fois par du chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous vide. On obtient 4 g du produit attendu sous forme huileuse.

Le 1-aminocyclopentanenitrile obtenu est mis en solution dans 300 ml d'acétone et l'on ajoute, sous agitation, une solution de 2,25 g d'acide oxalique

dihydraté dans 200 ml d'acétone. Le précipité formé est essoré, lavé avec de l'acétone puis séché.

$m = 4,71$  g.

$F_c = 220^\circ\text{C}$ .

5 Ce composé est l'hémioxalate de 1-aminocyclopentanenitrile.

ii) 1-aminocyclopentaneacétamide.

Cette étape est réalisée selon J. Zabicky, (The Chemistry of Amides, Intersciences, New York, 1970, 119).

10 5,1 g de l'oxalate obtenu à l'étape précédente sont traités en 45 minutes et sous agitation par 7,65 ml d'acide sulfurique concentré ( $d = 1,84$ ). On observe un dégagement gazeux, la température augmente jusqu'à  $100^\circ\text{C}$ . On refroidit vers  $35^\circ\text{C}$  et verse sur un mélange glace-ammoniaque concentrée, (10 g/2,8 ml). La suspension formée est extraite 6 fois de suite avec du chloroforme contenant 5 % de méthanol. On ajoute 3 ml d'ammoniaque ( $d = 0,92$ ) à la phase aqueuse et  
15 extrait à nouveau par du chloroforme contenant du méthanol (1/0,5 ; v/v). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, on filtre et concentre. Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc.

$m = 3,79$  g.

$F_c = 95^\circ\text{C}$ .

20 Les résultats de l'analyse et le spectre IR permettent de confirmer la structure.

iii) 2-n-butyl-4-spirocyclopentane-2-imidazoline-5-one.

Cette étape est réalisée selon H. Takenaka et al., Heterocycles, 1989, 29 (6), 1185-89.

25 3 g du composé préparé à l'étape précédente sont placés dans 70 ml de THF anhydre et 3,3 ml de triéthylamine et l'on ajoute, sous agitation, 3 ml de chlorure de valéryle dans 10 ml de THF anhydre. Il se forme une suspension blanche. Le composé intermédiaire formé, mais non isolé, est le (N-valéryl)-1-aminocyclopentane carboxamide. On ajoute 6 g de potasse en pastille, 7 ml d'eau et 16 ml de méthanol. On chauffe à reflux pendant 2 heures et demie puis l'on  
30 ajoute 9 g de chlorure d'ammonium. Après 15 minutes d'agitation, on concentre sous vide. Le résidu obtenu est repris par 40 ml d'eau et extrait par 10 ml d'acétate d'éthyle puis 2 fois par 5 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et filtrées. Le filtrat est concentré à sec. On obtient  
35 4,85 g du produit attendu. Le spectre de RMN est semblable à celui décrit précédemment. On peut préparer le chlorhydrate de ce composé par addition d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate fond à  $240^\circ\text{C}$  en se sublimant.

2) 1-[(2'-Cyanobiphényl-4-yl)méthyl]-2-n-butyl-4-spirocyclopentane-2-imidazoline-5-one.

On prépare sous atmosphère d'azote un mélange contenant 250 mg d'hydruure de sodium (dispersé à 80 % dans l'huile minérale) et 5 ml de DMF et on ajoute goutte à goutte une solution contenant 0,97 g de 2-n-butyl-4-spirocyclopentane-2-imidazoline-5-one dans 10 ml de DMF. On agite 30 minutes à TA puis on ajoute une solution de 1,5 g de 4-bromométhyl-2-cyanobiphényle dans 10 ml de DMF. Après 1 heure d'agitation à TA, on évapore le DMF sous pression réduite puis on reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec de l'eau puis sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore. le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On récupère 1,68 g du produit attendu. Fc = 92-93°C.

3) 2-n-Butyl-4-spirocyclopentane-1-[2'-(triphénylméthyltétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-2-imidazoline-5-one.

1,56 g du produit précédent, 2,6 g d'azide de tributylétain et 30 ml de xylène sont chauffés à reflux pendant 66 heures. Le xylène est ensuite évaporé et le résidu est dissous dans 20 ml de DCM et 5 ml de THF, en ajoutant 0,8 ml de soude 10N et, après 30 minutes d'agitation, 2,5 g de chlorure de trityle et on laisse sous agitation pendant 26 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau par une solution de sulfate acide de potassium à 3 % et de d'eau. On sèche et évapore. Le résidu est chromatographié sur alumine en éluant sur le mélange hexane/acétate d'éthyle (9/1 : v/v). On obtient 1,97 g du produit attendu. Fc = 150-152°C.

4) 2-n-Butyl-4-spirocyclopentane-1-[(2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-2-imidazoline-5-one.

1,96 g du produit préparé à l'étape précédente sont dissous dans 10 ml de méthanol et 10 ml de THF. Après refroidissement du milieu réactionnel à 5°C, on ajoute 1,5 ml d'acide chlorhydrique 4N et on agite pendant 3 heures à TA et 1 heure à 30°C. Après évaporation des solvants, le résidu est repris par de l'eau et l'on porte à pH 12 par addition de soude 10N. La phase aqueuse est extraite par de l'éther, du toluène et à nouveau de l'éther. On acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique 1N, puis on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore. Le solide blanc obtenu est séché à 50°C sous 0,05 mm de mercure. On obtient 840 mg du produit attendu. Fc = 180-181°C.

Spectre de RMN : 0,75 ppm : t : 3H : CH<sub>3</sub> (nBu) ;

1,10 ppm : sext : 2H : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- ; 1,20 ppm : quint : 2H : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ;

1,5-2 ppm : m : 8H : -C<sub>5</sub>H<sub>8</sub> ; 2,2 ppm : t : 2H : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ;

4,6 ppm : s : 2H : CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- ; 7 ppm : s : 4H : CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- ;

7,35-7,7 ppm : m : 4H : H<sub>3'</sub>, 4', 5', 6' aromatiques.

L'étude N.O.E. confirme la position de la substitution 5-one sur l'imidazole.

Les cristaux formés peuvent être caractérisés par leur spectre de diffraction des rayons X (tableau 1) et correspondent à l'irbesartan forme A.

d	I/I <sub>0</sub>
11,22	100,00
7,90	12,02
7,52	13,79
7,23	18,60
6,27	20,14
6,09	6,47
5,86	7,42
5,60	98,76
5,41	19,45
5,05	24,67
4,97	20,36
4,91	12,92
4,80	27,33
4,61	15,90
4,49	14,73
4,36	9,86
4,17	62,84
4,07	15,39
3,97	30,34
3,88	14,32
3,83	13,56
3,75	37,28
3,53	26,48
3,46	12,42
3,40	27,88
3,27	11,03
3,18	10,42
3,15	7,28
3,12	6,11
3,05	15,50
3,01	9,49

2,81	7,11
2,78	9,40

Les cristaux ainsi obtenus peuvent être recristallisés de la façon suivante.

A 840 mg de produit obtenu, on ajoute 15 ml d'isopropanol et on chauffe le mélange jusqu'à dissolution complète. On laisse revenir à température ambiante, puis on filtre les cristaux formés, on les lave à l'eau et on les sèche. On obtient 805 mg d'irbesartan forme A.

B Préparation des semences cristallines.

Les cristaux utilisés ensuite comme semences, sont préparés selon la procédure suivante.

Cycle I.

Un ballon tricol équipé d'un agitateur mécanique est chargé avec 200 ml d'alcool isopropylique et 9,40 g du composé obtenu à l'étape A. La suspension cristalline est chauffée à 77,0°C, sous agitation (environ 100 tours/minutes) pour une dissolution complète. La solution est refroidie à 73,0°C et on ajoute 0,09 mg supplémentaire du composé de l'étape A pour initier la cristallisation. La suspension cristalline est refroidie à 20,0°C pendant 20 minutes. La suspension est soumise à une sonication pendant 600 secondes avec une puissance de 10-15 watts en utilisant une sonde de sonication de 0,63 cm O.D.

Cycle II.

La suspension cristalline est chauffée à 74,0°C, ce qui dissout environ 93 % des cristaux, laissant seulement les cristaux les plus grands pour la prochaine cristallisation.

Le mélange est refroidi à 20,0°C pendant 180 minutes suivant la diminution cubique de température décrite ci-après :

Temps, minutes	Température, °C
0	74,0
30	73,8
60	72,0
90	67,3
120	58,0
150	42,8
180	20,0

Quand la température de 20,0°C est atteinte, le milieu réactionnel est soumis à sonication pendant 600 secondes avec une puissance de 10-15 watts.

5            Cycle III.

La suspension cristalline est chauffée à 74,0°C. Comme dans le cycle II, elle est refroidie à 20,0°C pendant 180 minutes en suivant la diminution cubique de température décrite ci-dessus. Quand la température de 20,0°C est atteinte, la suspension cristalline est soumise à sonication pendant 600 secondes avec une puissance de 10 à 15 watts.

10           Cycle IV.

La suspension cristalline est chauffée à 74,0°C. Comme dans le cycle II, elle est refroidie à 20,0°C pendant 180 minutes en suivant la diminution cubique de température décrite ci-dessus. Quand la température de 20,0°C est atteinte, la suspension cristalline est soumise à sonication pendant 600 secondes avec une puissance de 10 à 15 watts.

15           Cycle V.

La suspension cristalline est chauffée à 74,0°C. Comme dans le cycle II, elle est refroidie à 20,0°C pendant 180 minutes en suivant la diminution cubique de température décrite ci-dessus. Quand la température de 20,0°C est atteinte, la suspension cristalline est soumise à sonication pendant 600 secondes avec une puissance de 10 à 15 watts.

20           Cycle VI.

La suspension cristalline est chauffée à 74,0°C. Comme dans le cycle II, elle est refroidie à 20,0°C pendant 180 minutes en suivant la diminution cubique de température décrite ci-dessus. La suspension cristalline est refroidie à 5,0°C et le produit est filtré dans un Buchner et séché sous vide à 70°C pendant une nuit pour donner les semences cristallines.

25           C    Procédure de cristallisation.

30           515 g du composé de l'étape A sont mélangés à 10,95 litres d'isopropanol pour former la suspension cristalline. Celle-ci est chauffée à 80°C pour dissoudre tout le solide. La suspension cristalline est alors refroidie jusqu'à 20°C en suivant la diminution cubique de température décrite ci-dessus pendant 4 heures et en ajoutant à 73°C, 5,13 g de semences cristallines, obtenues à l'étape B. On introduit une sonde de sonication de 1,27 cm O.D. pendant 10 minutes avec une puissance de 125 W. La solution est chauffée à nouveau à 73°C pour dissoudre les petits cristaux, puis refroidie à 20°C pendant 4 heures selon la diminution cubique de température décrite ci-dessus.

35



La solution est alors soumise à sonication pendant 10 minutes avec une puissance de 125 W. La solution est à nouveau chauffée à 73°C pour dissoudre les petits cristaux. La solution est refroidie à 2°C, en utilisant la diminution cubique de température décrite ci-dessus pendant 6 heures puis la solution est maintenue à 2°C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est filtré pour former un filtrat humide. Celui-ci est séché à 50°C sous vide pendant une nuit. 513,4 g du produit sec sont obtenus présentant une relation largeur:longueur de 1:2 à 1:5.

#### EXEMPLE 2

##### A) Préparation de la solution d'irbesartan forme A.

On procède selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1, étape A. Dans un réacteur de 2000 l, on charge 116 kg d'irbesartan et 1585 l d'isopropanol puis on chauffe à reflux pendant 30 minutes pour obtenir une dissolution totale. On filtre à chaud pour éliminer les particules insolubles vers un autre réacteur, en passant sur une cartouche de 0,6 µm de seuil de coupure. La solution filtrée est à nouveau chauffée à reflux pour dissoudre les germes de cristaux éventuellement présents puis elle est refroidie à 80°C sous agitation d'environ 50 tours par minute.

##### B) Préparation des semences cristallines.

Les semences cristallines sont obtenues en laboratoire par des étapes successives de chauffage et de refroidissement d'une solution d'irbesartan forme A dans l'isopropanol, la solution subissant un passage dans la machine à cisaillement (Turrax®) après chaque refroidissement.

##### C) Procédure de cristallisation

a) On prépare une suspension de semences cristallines contenant 17,4 kg dans 33 l d'isopropanol et on l'introduit en une fois dans la solution préparée à l'étape A et maintenue à 80°C pendant 1 heure. On refroidit la température du réacteur jusqu'à 20°C selon une vitesse de refroidissement régulière de 10°C par heure. On obtient une population de cristaux dont la longueur est 300 µm à 500 µm et la largeur 20 µm à 50 µm en fin de cristallisation soit un rapport de 25:1 à 6:1.

b) La suspension cristalline est passée en 35 minutes (débit 4 m<sup>3</sup>/heure) dans une machine à cisailier Turrax®, référence IKA/DISPAX Reactor DRS 2/10, ayant une vitesse de rotation de 12 000 tours/minutes. On obtient des cristaux dont la longueur est 40 µm à 110 µm et la largeur 5 µm à 40 µm soit un rapport de 8:1 à 1:1. De nombreuses fines particules apparaissent également.

c) On réchauffe la température du réacteur à 50°C et on maintient à cette température 1 heure pour dissoudre les fines particules.

d) On refroidit la température du réacteur à 5°C selon une vitesse de refroidissement régulière de 10°C par heure puis on maintient une heure à cette température.

e). Par filtration, on obtient une population de cristaux d'habitus brique (longueur moyenne 30  $\mu\text{m}$ , largeur moyenne 5  $\mu\text{m}$ , rapport 6:1). Après séchage, on obtient 121 kg de cristaux d'habitus brique dont la teneur en isopropanol est inférieure à 1000 ppm.

5      **EXEMPLE 3 Comprimé : formule centésimale**

Irbesartan d'habitus brique	70
cellulose microcristalline	24,75
croscarmellose de sodium	3,75
silice colloïdale hydratée	0,75
stéarate de magnésium	0,75

10

**EXEMPLE 4 Comprimé : formule centésimale**

Irbesartan d'habitus brique	70
cellulose microcristalline	12,375
croscarmellose de sodium	3,75
polyéthylène glycol	12,375
silice colloïdale hydratée	0,75
stéarate de magnésium	0,75

15

**EXEMPLE 5 Comprimé**

Irbesartan d'habitus brique	75 mg
hydrochlorothiazide	12,50 mg
cellulose microcristalline	7,75 mg
croscarmellose de sodium	3,25 mg
silice colloïdale hydratée	0,75 mg
stéarate de magnésium	0,75 mg

20

pour un comprimé.

25

**EXEMPLE 6 Comprimé**

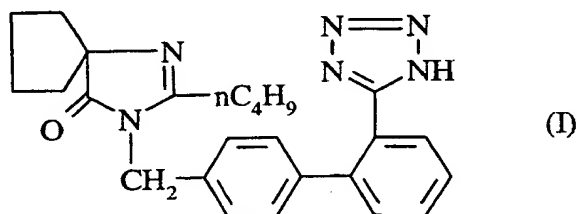
Irbesartan d'habitus brique	150 mg
hydrochlorothiazide	12,50 mg
cellulose microcristalline	15,50 mg
croscarmellose de sodium	6,50 mg
silice colloïdale hydratée	1,50 mg
stéarate de magnésium	1,50 mg

30

pour un comprimé.

## REVENDICATIONS

1. Un composé cristallin de formule :



- 5            ayant un habitus cristallin tel que le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux soit compris entre 1:1 et 10:1.
2. Un composé cristallin selon la revendication 1 dans lequel le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux est compris entre 1:1 et 5:1.
- 10    3. Une nouvelle forme cristalline d'irbesartan forme A caractérisé en ce que le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux est compris entre 1 :1 et 5 :1.
4. Un procédé pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on soumet une suspension
- 15    cristalline d'un composé de formule (I) à au moins un épisode de sonication et au moins un épisode d'oscillation de température.
5. Un procédé pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on soumet une suspension
- 20    cristalline d'irbesartan forme A d'habitus aiguille à au moins un épisode de sonication et au moins un épisode d'oscillation de température.
6. Un procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 dans lequel l'épisode d'oscillation de température comprend une phase de chauffage et une phase de refroidissement correspondante.
7. Un procédé selon la revendication 6 dans lequel la phase de chauffage
- 25    précède la phase de refroidissement.
8. Un procédé selon la revendication 7 dans lequel l'épisode de sonication est suivi par un épisode d'oscillation de température.
9. Un procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 dans lequel l'épisode de sonication est précédé par un épisode d'oscillation de
- 30    température.
10. Un procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 dans lequel l'épisode de sonication est conduit simultanément à l'épisode d'oscillation de température.

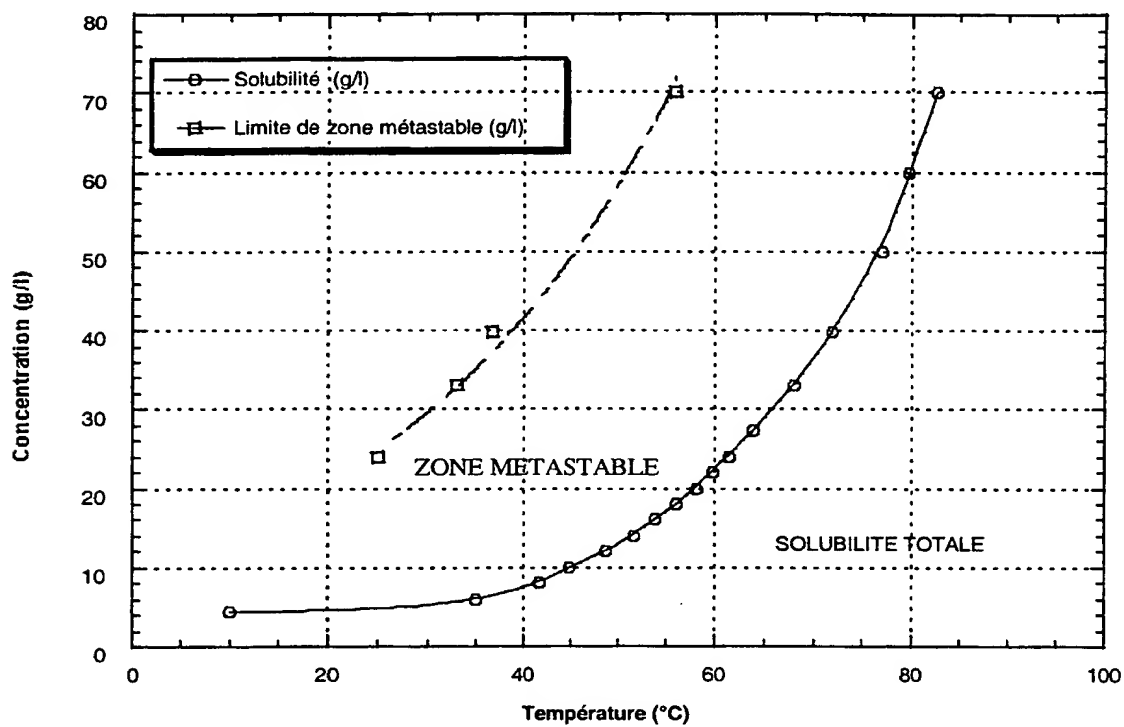
11. Un procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 dans lequel un épisode de sonication est conduit entre 2 épisodes d'oscillation de température.
- 5 12. Un procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 dans lequel les épisodes de sonication et/ou d'oscillation de température sont répétés indépendamment.
13. Un procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 dans lequel la sonication est effectuée soit par lots, soit de façon semi-continue, soit de façon continue.
- 10 14. Un procédé selon la revendication 7 dans lequel la phase de chauffage de l'épisode d'oscillation de température est conduit à une température environ comprise entre 20°C et 100°C.
- 15 15. Un procédé selon la revendication 7 dans lequel la phase de chauffage de l'épisode d'oscillation de température est conduite à une température telle qu'environ 15 % à 25 % des cristaux soient dissous en environ 60 minutes.
16. Un procédé selon la revendication 7 dans lequel la phase de refroidissement de l'épisode d'oscillation de température est conduit à une température environ comprise entre 100°C et -20°C.
- 20 17. Un procédé selon la revendication 7 dans lequel la phase de refroidissement de l'épisode d'oscillation de température est conduit à une température environ comprise entre -5°C et 20°C.
- 25 18. Un procédé selon la revendication 7 dans lequel la température choisie pour la phase de refroidissement de l'épisode d'oscillation de température est inférieure à la température choisie pour la phase de chauffage correspondante de l'épisode d'oscillation de température.
- 30 19. Un procédé selon la revendication 7 dans lequel la suspension cristalline estensemencée par des cristaux d'irbesartan dont le rapport entre la longueur et la largeur est compris entre 1:1 et 10:1.
20. Un procédé pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il contient les étapes consistant à :
- 35 a) préparer une solution d'irbesartan forme A d'habitus aiguille dans un alcool, dans des conditions de concentration et de température permettant la solubilité totale de l'irbesartan ;
- b) refroidir ladite solution à une température choisie en fonction de la concentration de la solution de telle sorte que la solution soit dans la zone métastable ;
- c)ensemencer par des cristaux d'irbesartan d'habitus brique ;

- d).refroidir la solution d'irbesartan à une température comprise environ entre 20°C et 5°C ;
- e) soumettre la suspension cristalline ainsi formée à un cisaillement mécanique par une machine à cisailier ;
- 5 f) réchauffer la suspension cristalline à une température comprise environ entre 40°C et 60°C pour dissoudre les fines particules ;
- g) refroidir la suspension cristalline à une température comprise environ entre 20°C et 5°C ;
- h) filtrer les cristaux d'habitus brique ainsi formés.
- 10 21. Un procédé selon la revendication 20 dans lequel, à l'étape a), l'irbesartan est en solution dans l'isopropanol.
22. Un procédé selon la revendication 20 dans lequel, à l'étape b), une solution contenant 50 g/litre à 70 g/litre d'irbesartan dans l'isopropanol est refroidie à une température variant entre 60°C et 80°C.
- 15 23. Un procédé selon la revendication 20 dans lequel, à l'étape c), la solution estensemencée par des cristaux d'irbesartan dont la rapport entre la longueur et la largeur est compris entre 1:1 et 10:1.
24. Un procédé selon la revendication 23 dans lequel la solutionensemencée est maintenue à une température comprise entre 80°C et 22°C pendant quelques minutes à environ 2 heures avant d'être refroidie.
- 20 25. Un procédé selon la revendication 21 dans lequel, aux étape b) et d), la vitesse de refroidissement est d'environ 5°C à 20°C par heure.
26. Un procédé selon la revendication 20 dans lequel, à l'étape e), le cisaillement mécanique s'effectue par une machine ayant une vitesse de rotation d'environ 10 000 tours/minutes à 15 000 tours/minutes.
- 25 27. Procédé selon la revendication 26 dans lequel le cisaillement mécanique de l'étape e) s'effectue soit en plaçant la machine à cisailier directement dans le réacteur, soit en faisant passer la suspension cristalline dans la machine à cisailier.
- 30 28. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et des excipients pharmaceutiques convenables.
29. Composition pharmaceutique selon la revendication 28 contenant un diurétique associé à un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
- 35 30. Composition pharmaceutique selon la revendication 29 dans laquelle le diurétique est l'hydrochlorothiazide.



Figure 1

SOLUBILITE ET LIMITE DE ZONE METASTABLE  
DE L'IRBESARTAN FORME A DANS L'ISOPROPANOL







# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01372

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D403/10 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. BAUER ET AL.: "NMR study of desmotropy in Irbesartan, a tetrazole-containing pharmaceutical compound" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANS. 2, no. 2, March 1998 (1998-03), pages 475-481, XP002112787 CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH., GB the whole document ---	1-27
A	EP 0 708 103 A (SANOFI SA) 24 April 1996 (1996-04-24) cited in the application claims; figures 1-5 --- -/--	1-30

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 1999

Date of mailing of the international search report

03/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01372

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91 14679 A (SANOFI SA) 3 October 1991 (1991-10-03) claims & EP 0 454 511 A cited in the application ---	1-30
P,A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 6, 10 August 1998 (1998-08-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 74251, BOCSKEI Z. ET AL.: "Irbesartan crystal form B" XP002112788 abstract & ACTA CRYSTALLOGR., SECT. C: CRYST. STRUCT. COMMUN., vol. 54, no. 6, 1998, pages 808-810, -----	1-30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 99/01372

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0708103	A	24-04-1996	FR 2725987 A	26-04-1996
			AU 698041 B	22-10-1998
			AU 3433595 A	02-05-1996
			CA 2160725 A	20-04-1996
			CN 1128261 A	07-08-1996
			CZ 9502710 A	15-05-1996
			FI 954992 A	20-04-1996
			HU 73179 A	28-06-1996
			JP 8208642 A	13-08-1996
			NO 954154 A	22-04-1996
			NZ 280293 A	24-10-1997
			PL 311012 A	29-04-1996
			US 5629331 A	13-05-1997
			ZA 9508850 A	27-05-1996
<hr/>				
WO 9114679	A	03-10-1991	FR 2659967 A	27-09-1991
			FR 2665702 A	14-02-1992
			AT 167475 T	15-07-1998
			AU 641005 B	09-09-1993
			AU 7561091 A	21-10-1991
			CA 2057913 A,C	21-09-1991
			CS 9100745 A	12-11-1991
			DE 69129606 D	23-07-1998
			DE 69129606 T	17-12-1998
			EP 0454511 A	30-10-1991
			ES 2119764 T	16-10-1998
			FI 103407 B	30-06-1999
			HK 1008918 A	21-05-1999
			HU 67648 A	28-04-1995
			HU 9500555 A	30-10-1995
			IL 97612 A	31-08-1995
			IL 110820 A	27-11-1995
			JP 10279566 A	20-10-1998
			JP 2868313 B	10-03-1999
			JP 4506222 T	29-10-1992
			LT 586 A,B	27-12-1994
			LU 90279 A	21-10-1998
			LU 90371 A	12-05-1999
			LV 10439 A,B	20-02-1995
			MX 9203586 A	01-07-1992
			NO 301977 B	05-01-1998
			NZ 237476 A	26-01-1994
			PL 165945 B	31-03-1995
			PL 166581 B	30-06-1995
			PL 166403 B	31-05-1995
			PT 97078 A,B	29-11-1991
			SG 49053 A	18-05-1998
			RU 2099331 C	20-12-1997
			US 5352788 A	04-10-1994
			US 5559233 A	24-09-1996
			US 5270317 A	14-12-1993



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De \_\_\_\_\_ de Internationale No

PCT/FR 99/01372

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D403/10 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	M. BAUER ET AL.: "NMR study of desmotropy in Irbesartan, a tetrazole-containing pharmaceutical compound" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANS. 2, no. 2, mars 1998 (1998-03), pages 475-481, XP002112787 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB le document en entier	1-27
A	EP 0 708 103 A (SANOFI SA) 24 avril 1996 (1996-04-24) cité dans la demande revendications; figures 1-5	1-30
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 août 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 99/01372

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 91 14679 A (SANOFI SA) 3 octobre 1991 (1991-10-03) revendications & EP 0 454 511 A cité dans la demande ---	1-30
P, A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 6, 10 août 1998 (1998-08-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 74251, BOCSKEI Z. ET AL.: "Irbesartan crystal form B" XP002112788 abrégé & ACTA CRYSTALLOGR., SECT. C: CRYST. STRUCT. COMMUN., vol. 54, no. 6, 1998, pages 808-810, -----	1-30

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

### Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De Internationale No

PCT/FR 99/01372

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0708103	A	24-04-1996	FR 2725987 A	26-04-1996
			AU 698041 B	22-10-1998
			AU 3433595 A	02-05-1996
			CA 2160725 A	20-04-1996
			CN 1128261 A	07-08-1996
			CZ 9502710 A	15-05-1996
			FI 954992 A	20-04-1996
			HU 73179 A	28-06-1996
			JP 8208642 A	13-08-1996
			NO 954154 A	22-04-1996
			NZ 280293 A	24-10-1997
			PL 311012 A	29-04-1996
			US 5629331 A	13-05-1997
			ZA 9508850 A	27-05-1996
WO 9114679	A	03-10-1991	FR 2659967 A	27-09-1991
			FR 2665702 A	14-02-1992
			AT 167475 T	15-07-1998
			AU 641005 B	09-09-1993
			AU 7561091 A	21-10-1991
			CA 2057913 A,C	21-09-1991
			CS 9100745 A	12-11-1991
			DE 69129606 D	23-07-1998
			DE 69129606 T	17-12-1998
			EP 0454511 A	30-10-1991
			ES 2119764 T	16-10-1998
			FI 103407 B	30-06-1999
			HK 1008918 A	21-05-1999
			HU 67648 A	28-04-1995
			HU 9500555 A	30-10-1995
			IL 97612 A	31-08-1995
			IL 110820 A	27-11-1995
			JP 10279566 A	20-10-1998
			JP 2868313 B	10-03-1999
			JP 4506222 T	29-10-1992
			LT 586 A,B	27-12-1994
			LU 90279 A	21-10-1998
			LU 90371 A	12-05-1999
			LV 10439 A,B	20-02-1995
			MX 9203586 A	01-07-1992
			NO 301977 B	05-01-1998
			NZ 237476 A	26-01-1994
			PL 165945 B	31-03-1995
			PL 166581 B	30-06-1995
			PL 166403 B	31-05-1995
			PT 97078 A,B	29-11-1991
			SG 49053 A	18-05-1998
			RU 2099331 C	20-12-1997
			US 5352788 A	04-10-1994
			US 5559233 A	24-09-1996
			US 5270317 A	14-12-1993





091720017  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

8  
RECEIVED

PCT

APR 18 2001

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT TECH CENTER 1600/2900

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1048C/AMS	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/01372	International filing date (day/month/year) 10 June 1999 (10.06.99)	Priority date (day/month/year) 24 June 1998 (24.06.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 403/10		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 January 2000 (13.01.00)	Date of completion of this report 06 July 2000 (06.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/01372

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-16, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. 6-30, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. 1-5, filed with the letter of 23 March 2000 (23.03.2000),  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 99/01372

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-30	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-30	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-30	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

## 1. Reference is made to the following documents:

D1: M. BAUER ET AL: "NMR study of desmotropy in Irbesartan, a tetrazole-containing pharmaceutical compound",  
JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY,  
PERKIN TRANS. 2, No. 2, March 1998 (1998-03),  
pages 475-481, XP002112787, CHEMICAL SOCIETY.  
LETCHEWORTH., GB

D2: EP-A-0 708 103 (SANOFI SA), 24 April 1996  
(1996-04-24) (cited in the application)

## 2. Subject matter of the application

The subject matter of the application relates to an crystalline irbesartan compound having form A wherein the length/width ratio of the crystals ranges from 1:1 to 10:1 and the **chargeability** of the compound **ranges from 0 to -10 nanocoulombs** (Claim 1); 1:1 and 5:1 (Claims 2 and 3); the pharmaceutical compositions thereof (Claims 28-30); and the methods for producing these crystals (Claims 4 to 27).



3. **Novelty** (PCT Article 33(2))

The subject matter of Claims 1-3 relates to crystalline irbesartan compounds having form A wherein the length/width ratio of the crystals ranges from 1:1 to 10:1 (Claim 1); 1:1 and 5:1 (claims 2 and 3) and the **chargeability** of the compound **ranges from 0 to -10 nanocoulombs**.

Documents D1 (abstract) and D2 (page 2, lines 20-25) disclose crystalline irbesartan compounds having form A. No indication is given as to the form of the crystals or the chargeability of same.

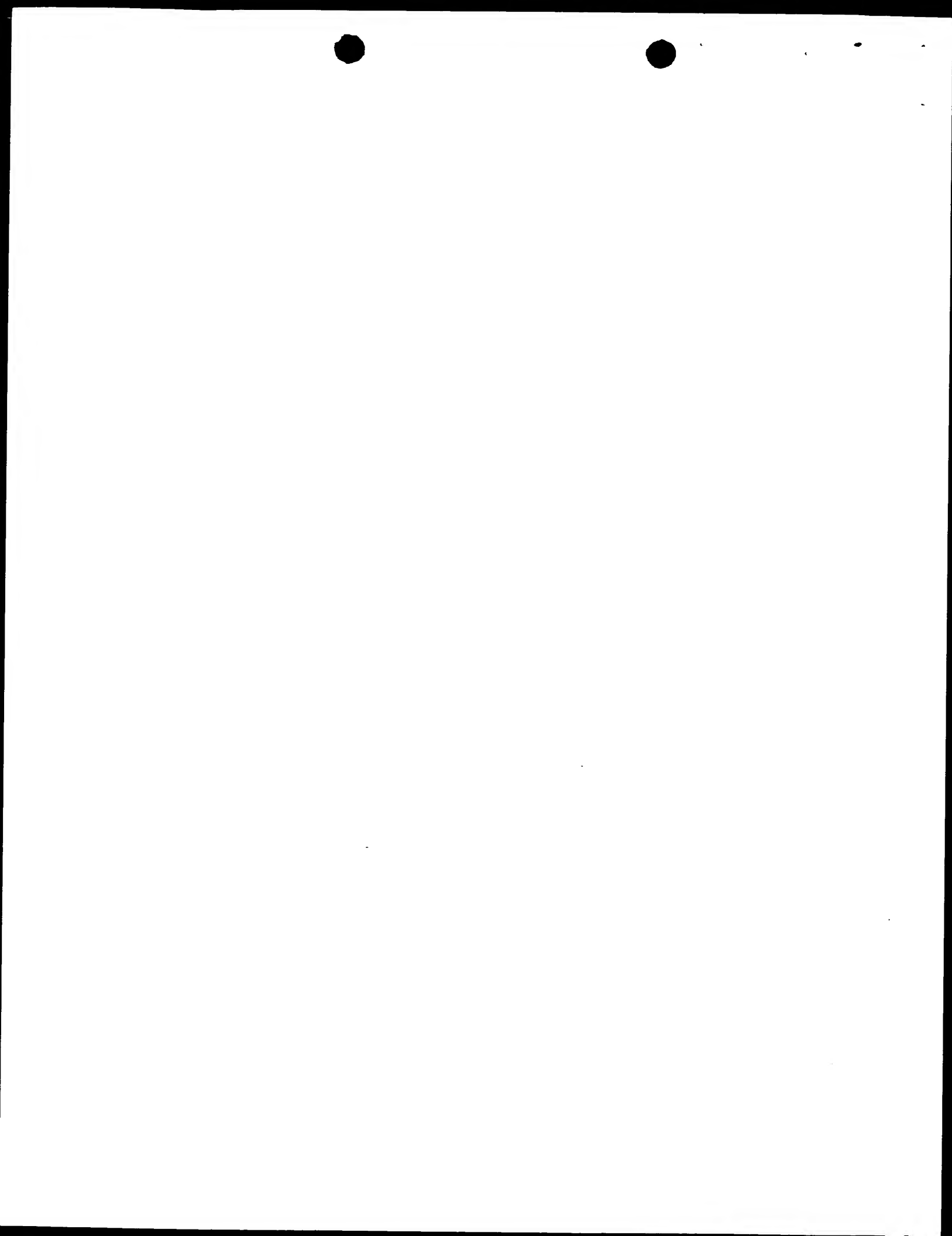
Nevertheless, the form of the crystals cannot be considered to be a technical feature and the technical feature which distinguishes the invention from the prior art is the chargeability of the compound.

The subject matter of Claims 1-30 fulfils the requirements of PCT Article 33(2).

4. **Inventive step** (PCT Article 33(3))

The description of the present application (page 1, lines 27-32) states that the crystalline irbesartan compounds having form A of the prior art (D2) are acicular and are disadvantageous in that they are difficult to dry and filter and have poor flowability.

The solution proposed, in particular, that of converting the acicular crystals (chargeability of between -30 and -40 nanocoulombs/g) into more





**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

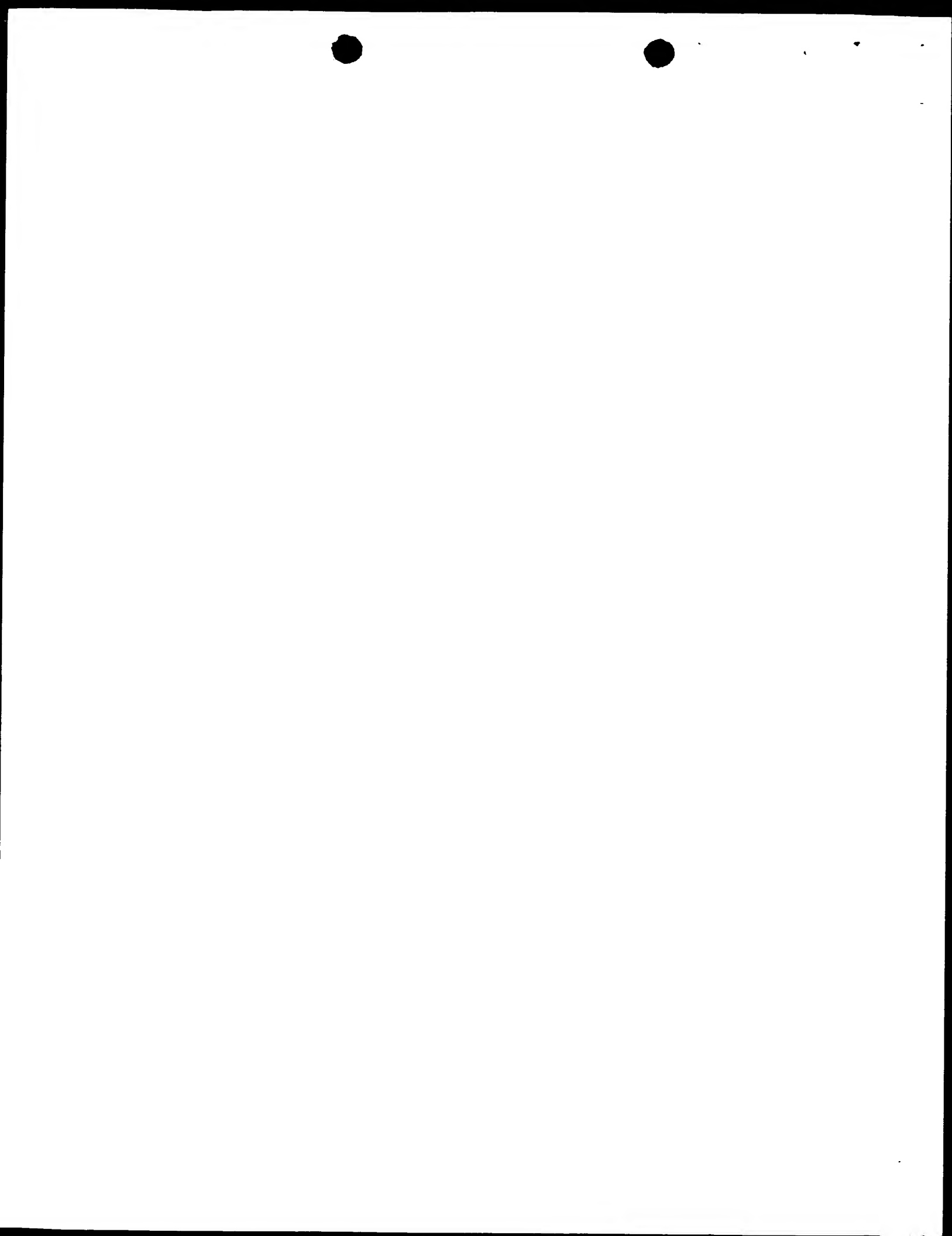
International application No.

PCT/FR 99/01372

compact crystals (having a chargeability of between 0 and -10 nanocoulombs/g), which can, as a result, be filtered and dried more quickly (the problem is solved), cannot be derived in an obvious manner from the prior art.

The subject matter of Claims 1-3 and 28-30 of the present application fulfils the requirements of PCT Article 33(3).

The methods of Claims 4-27 are neither disclosed nor suggested in the prior art.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

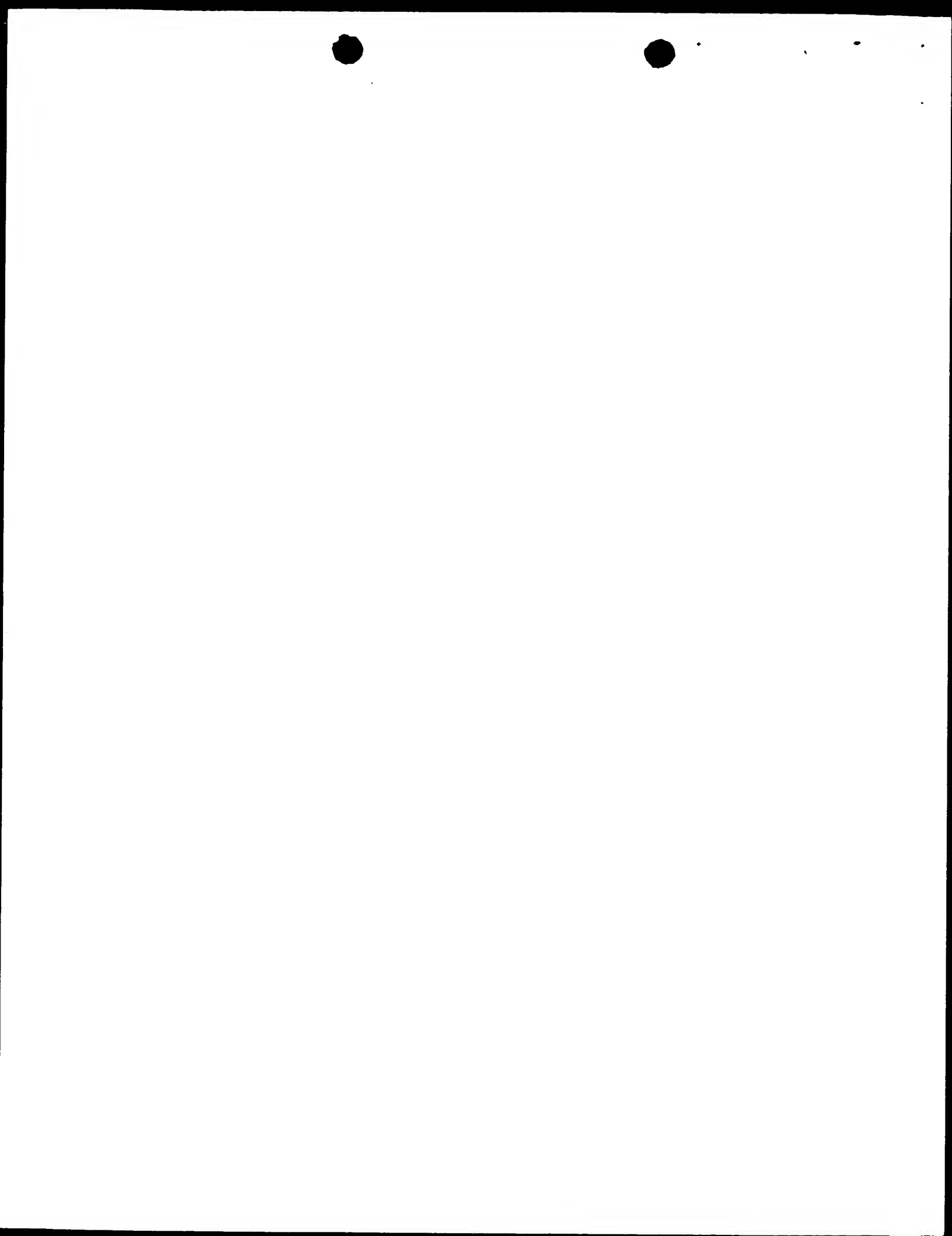
International application No.

PCT/FR 99/01372

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate the relevant prior art disclosed in document D1, nor does it cite this document.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

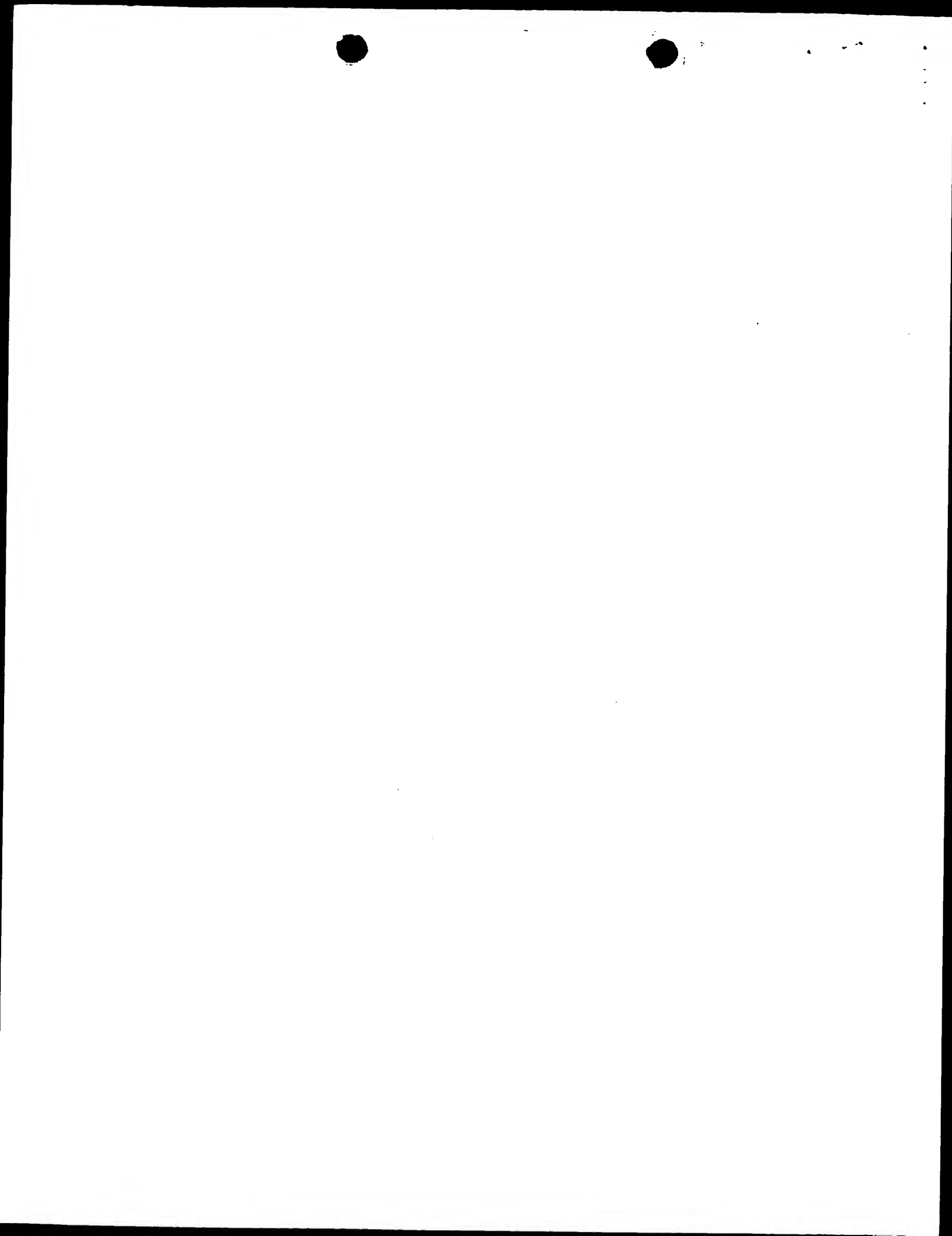
International application No.

PCT/FR 99/01372

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(iii), the description is not consistent with the claims.



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

*125*

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>1048 AMS/NL</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n°  <b>PCT/FR 99/ 01372</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année)  <b>10/06/1999</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)  <b>24/06/1998</b>
Déposant  <b>SANOFI et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.





## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)


Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1048C/AMS	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/01372	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10/06/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 24/06/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D403/10		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  
  
☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 1 feuille.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/01/2000	Date d'achèvement du présent rapport 06.07.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Samsam Bakhtiary, M  N° de téléphone +49 89 2399 8556 



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01372

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.) :

**Description, pages:**

1-16 version initiale

**Revendications, N°:**

6-30 version initiale

1-5 reçue(s) le 27/03/2000 avec la lettre du 23/03/2000

**2. Les modifications ont entraîné l'annulation :**

☐ de la description, pages :

☐ des revendications, n°s :

☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

**4. Observations complémentaires, le cas échéant :**

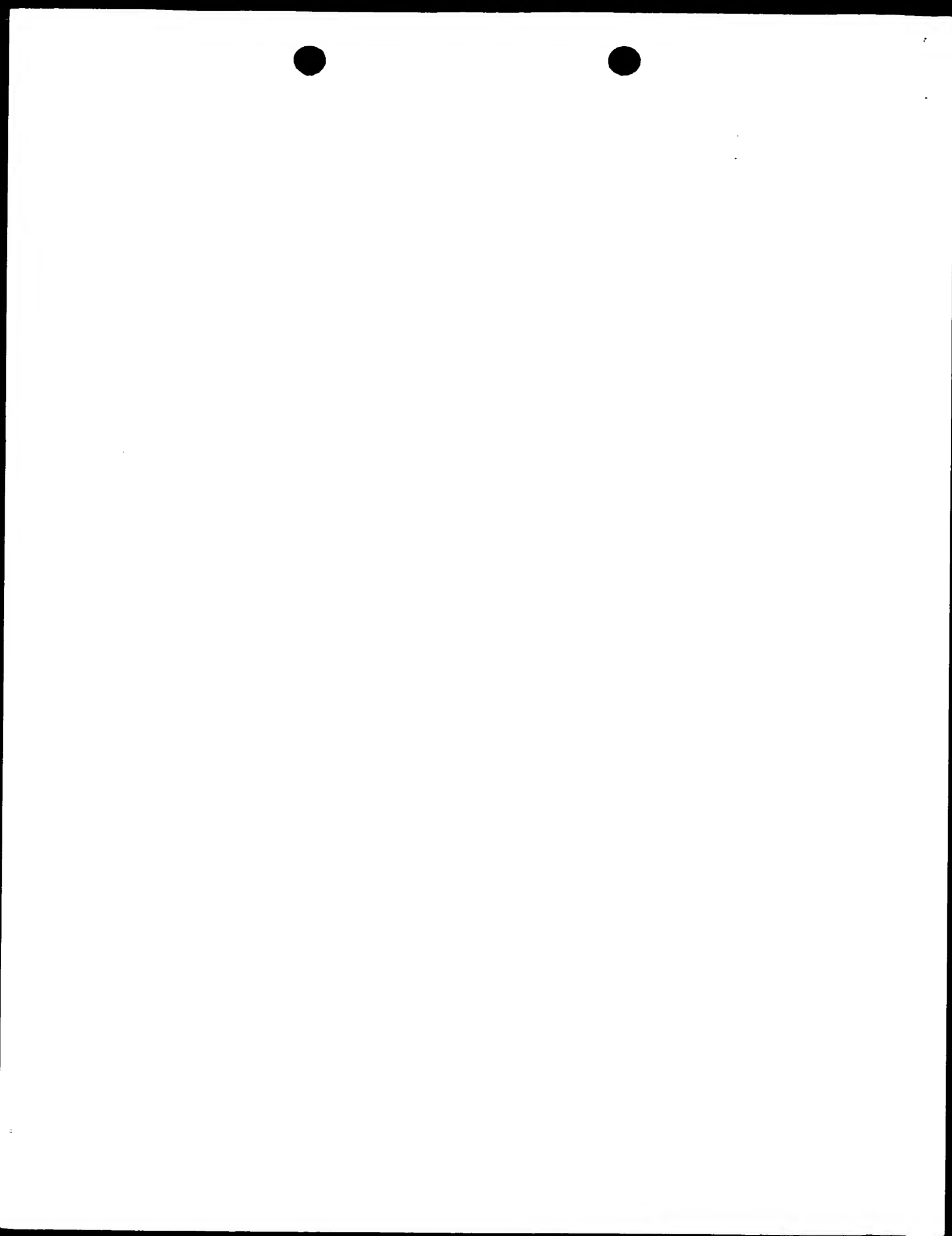
**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté                      Oui : Revendications 1-30  
Non : Revendications

Activité inventive              Oui : Revendications 1-30  
Non : Revendications

Possibilité d'application industrielle      Oui : Revendications 1-30  
Non : Revendications



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01372

---

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

**VII. Irrégularités dans la demande internationale**

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

**voir feuille séparée**



**Concernant le point V**

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: M. BAUER ET AL.: 'NMR study of desmotropy in Irbesartan, a tetrazole-containing pharmaceutical compound' JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANS. 2, no. 2, mars 1998 (1998-03), pages 475-481, XP002112787 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB

D2: EP-A-0 708 103 (SANOFI SA) 24 avril 1996 (1996-04-24) cité dans la demande

2. **Objet de la demande**

L'objet de cette demande concerne un composé cristallin d' irbesartan de forme A tel que la longueur et la largeur des cristaux soit compris entre 1:1 et 10:1 et ayant une **chargeabilité entre 0 et -10 nanocoulomb**(rev. 1); 1:1 et 5:1 (rev. 2,3); leurs composition pharmaceutiques (rev. 28-30); et les procédé de fabrication de ces cristaux (rev. 4-27).

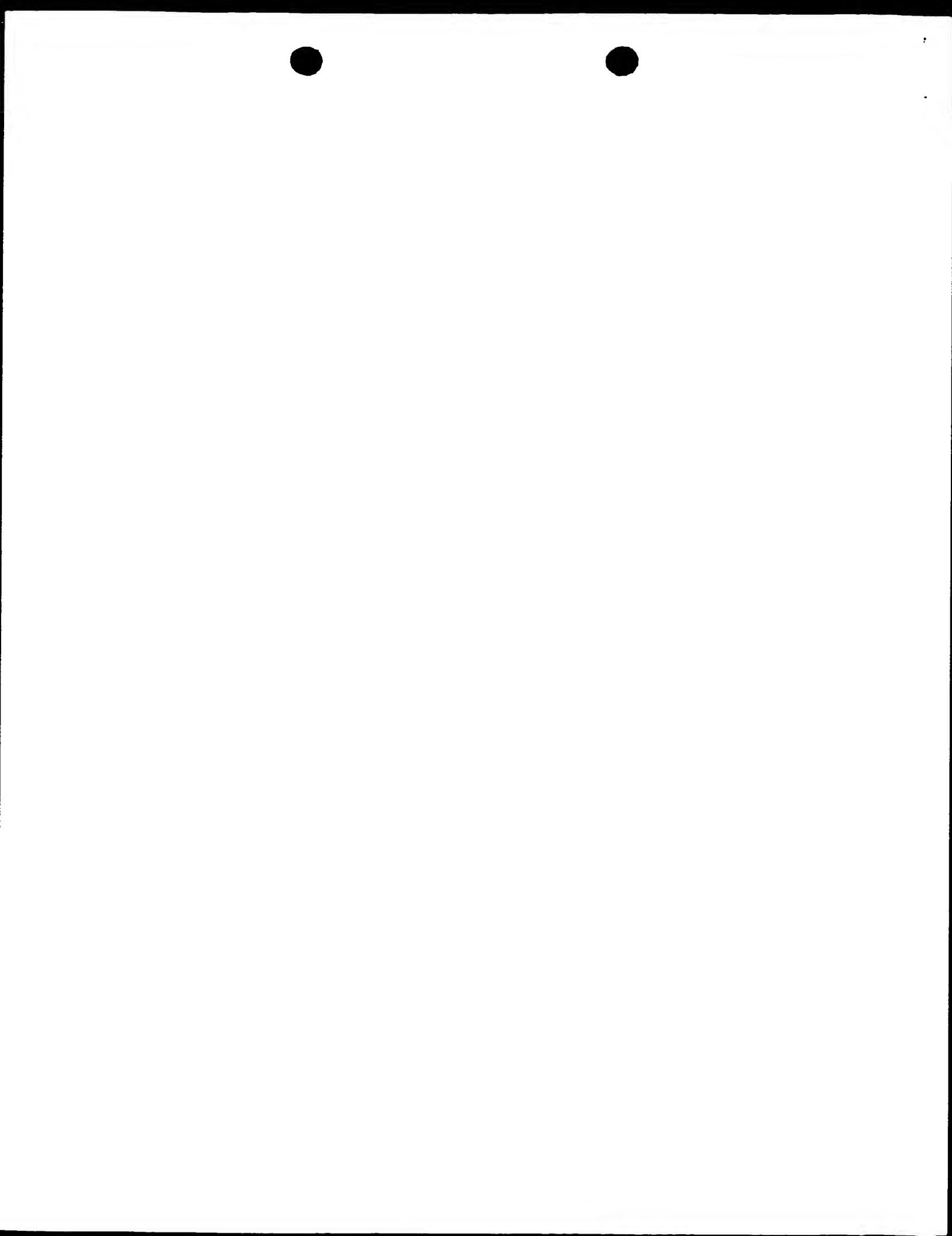
3. **Nouveauté** (Article 33.2 PCT)

L'objet des revendication 1-3 concerne des composés cristallin d' irbesartan de forme A tel que la longueur et la largeur des cristaux soit compris entre 1:1 et 10:1 (rev. 1); 1:1 et 5:1 (rev. 2,3) et ayant une **chargeabilité entre 0 et -10 nanocoulomb**.

Les document D1 (résumé) et D2 (page 2, lignes 20-25) divulguent des composés cristallin d' irbesartan de forme A. Aucune indication n'est fournie ni quant a la forme des cristaux et non plus quant à leurs chargeabilité.

Néanmoins la forme des cristaux ne peut pas être considéré comme étant une caractéristique technique, la caractéristique technique distinctive par rapport à l'art antérieur est la chargeabilité du composé.

L'objet des revendications 1-30 ne satisfait pas les conditions de l'article 33.2 PCT.





**4. Activité inventive (Article 33.3 PCT)**

Dans la description de cette demande (page 1, lignes 27-32) les composés cristallin d' irbesartan de forme A de l'art antérieur (D2) sont sous forme d'aiguille, qui ont l'inconvénient d'être difficiles à sécher et à filtrer et qu'ils présentent une mauvaise coulabilité.

La solution proposée notamment de transformer les cristaux sous forme aiguille (chargeabilité entre -30 et -40 nanocoulomb/g) en cristaux plus compact (ayant une chargeabilité entre 0 et -10 nanocoulomb/g) qui ainsi peuvent être filtrés et séchés plus rapidement (problème résolu), ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique.

L'objet des revendications 1-3, 28-30 de cette demande remplit les conditions de l'article 33.3 PCT.

Les procédés des revendications 4-27 ne sont ni divulgués ni suggérés dans l'art antérieur.

**Concernant le point VII****Irrégularités dans la demande internationale**

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le document D1 et ne cite pas ce document.

**Concernant le point VIII****Observations relatives à la demande internationale**

La description ne concorde pas avec les revendications, comme l'exige la règle 5.1 a) iii) PCT.

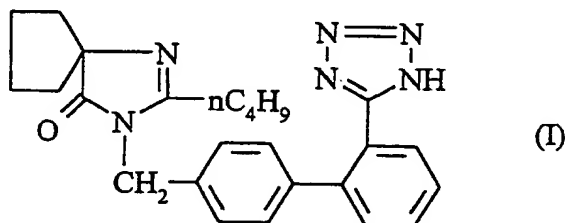


N 27 17 03 00

## REVENDICATIONS

1. Un composé cristallin de formule :

5



ayant un habitus cristallin tel que le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux soit compris entre 1:1 et 10:1 et dont la chargeabilité mesurée par tribogénération varie entre 0 et -10 nanocoulomb/g.

10

2. Un composé cristallin selon la revendication 1 dans lequel le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux est compris entre 1:1 et 5:1.
3. Une nouvelle forme cristalline d'irbesartan forme A caractérisé en ce que le rapport entre la longueur et la largeur des cristaux est compris entre 1 :1 et 5 :1 et dont la chargeabilité mesurée par tribogénération varie entre 0 et -10 nanocoulomb/g.

15

4. Un procédé pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on soumet une suspension cristalline d'un composé de formule (I) à au moins un épisode de sonication et au moins un épisode d'oscillation de température.
5. Un procédé pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on soumet une suspension cristalline d'irbesartan forme A d'habitus aiguille à au moins un épisode de sonication et au moins un épisode d'oscillation de température.

20



## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

THOURET-LEMAITRE, Elisabeth  
Sanofi-Synthelabo  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 février 2000 (15.02.00)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1048 AMS/NL	
Demande internationale no PCT/FR99/01372	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10 juin 1999 (10.06.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☐ le déposant    ☐ l'inventeur    ☐ le mandataire    ☒ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-SYNTHELABO Dépt. Brevets 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 1 53 77 40 97	
	no de télécopieur 1 53 77 45 70	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☒ la personne    ☐ le nom    ☐ l'adresse    ☐ la nationalité    ☐ le domicile

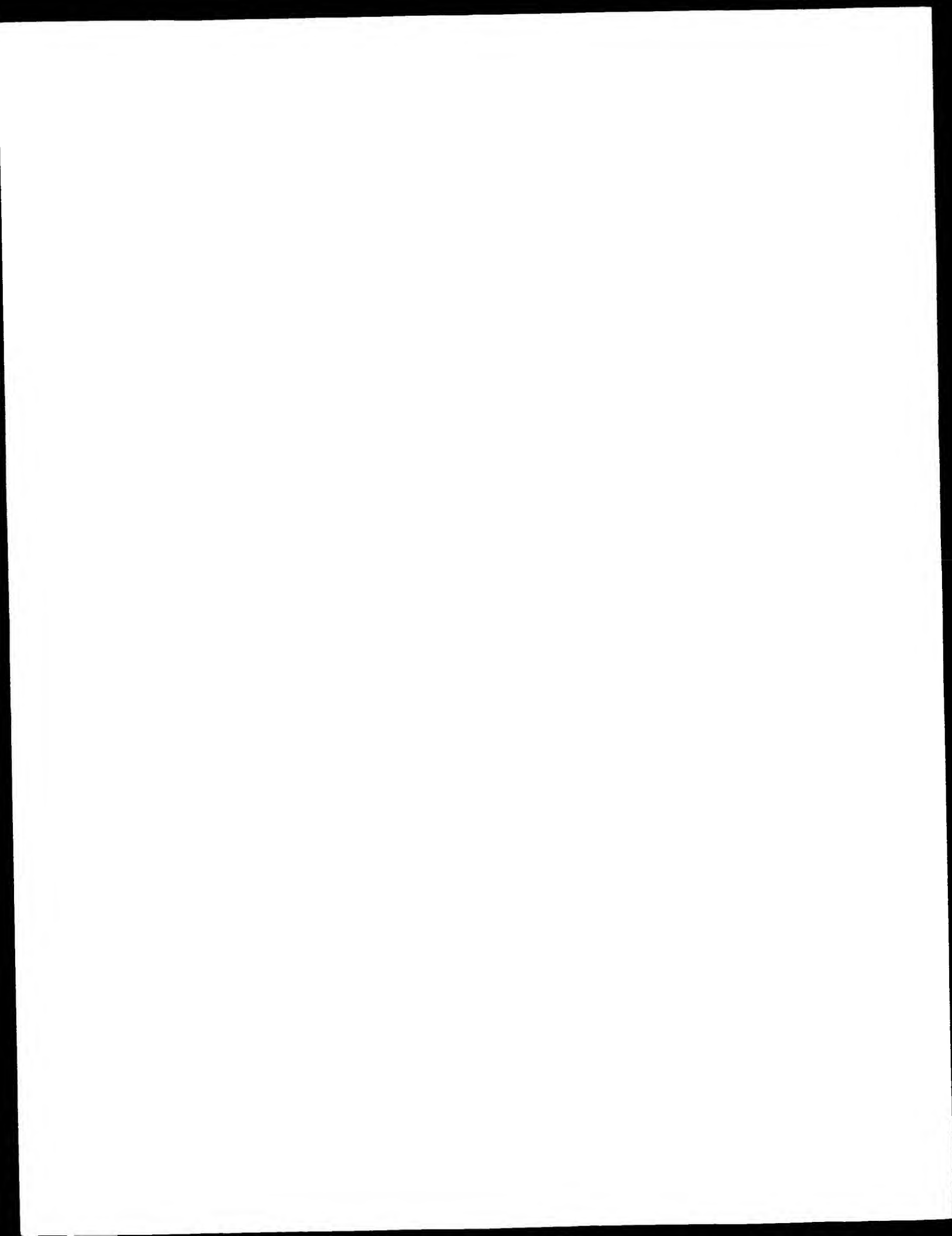
Nom et adresse THOURET-LEMAITRE, Elisabeth Sanofi-Synthelabo 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 1 41 24 12 37	
	no de télécopieur 1 41 24 12 66	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:  
**Un agent a maintenant été nommé, comme indiqué sous cadre 2.**

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur    ☐ aux offices désignés concernés  
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale    ☒ aux offices élus concernés  
☒ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international    ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Yolaine CUSSAC no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

**PCT**

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

## NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

SANOFI-SYNTHELABO  
Dépt. Brevets  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 21 décembre 1999 (21.12.99)	<b>NOTIFICATION IMPORTANTE</b>
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1048 AMS/NL	
Demande internationale no PCT/FR99/01372	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10 juin 1999 (10.06.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant      ☒ l'inventeur      ☐ le mandataire      ☐ le représentant commun

Nom et adresse KIANG, Sam 16 Highland Avenue Madison, NJ 07940 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE	Nationalité (nom de l'Etat) US	Domicile (nom de l'Etat) US
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne      ☒ le nom      ☐ l'adresse      ☐ la nationalité      ☐ le domicile

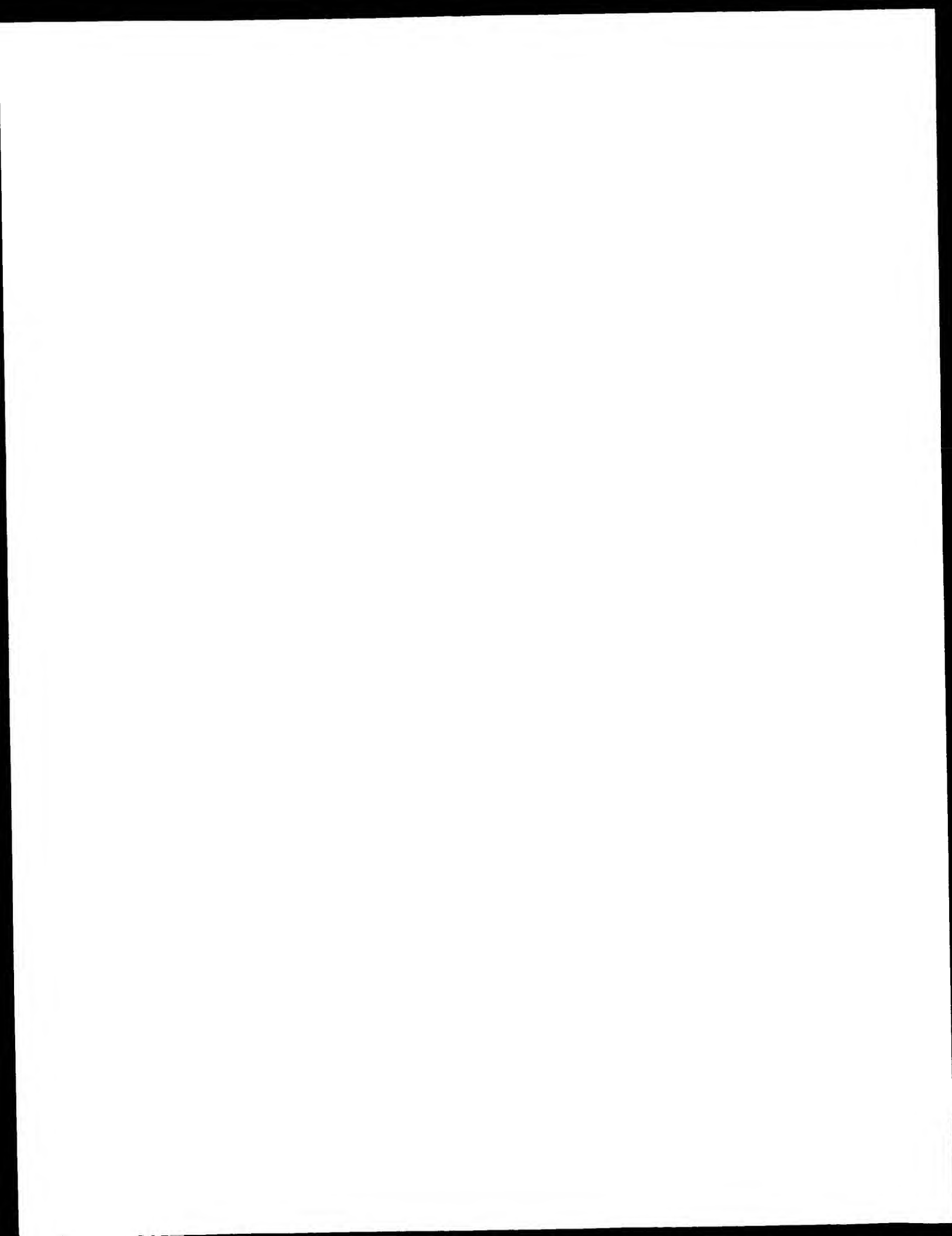
Nom et adresse KIANG, San 16 Highland Avenue Madison, NJ 07940 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE	Nationalité (nom de l'Etat) US	Domicile (nom de l'Etat) US
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur      ☒ aux offices désignés concernés  
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale      ☐ aux offices élus concernés  
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international      ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Yolaine CUSSAC no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--





## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 février 2000 (15.02.00)	
Demande internationale no PCT/FR99/01372	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1048 AMS/NL
Date du dépôt international (jour/mois/année) 10 juin 1999 (10.06.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 24 juin 1998 (24.06.98)
Déposant FRANC, Bruno etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

13 janvier 2000 (13.01.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Yolaine CUSSAC

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

